

## **Syndrome Hyperéosinophilique Clonal: A propos de quatre cas colligés au Togo**

***Padaro E.,***

Service d'hématologie, CHU Campus de Lomé,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

***Magnang H.,***

Centre National de Recherche et de Soins aux Drépanocytaires,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

***Layibo Y.,***

***Agbétiafa K.,***

Service d'hématologie, CHU Campus de Lomé,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

***Mawussi K.,***

Service d'hématologie, CHU Kara,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Kara, Togo

***Kuéviakoé IMD.,***

***Vovor A.,***

Service d'hématologie, CHU Sylvanus Olympio,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

Doi: 10.19044/esj.2019.v15n9p18

[URL:http://dx.doi.org/10.19044/esj.2019.v15n9p18](http://dx.doi.org/10.19044/esj.2019.v15n9p18)

---

### **Résumé**

**Objectif:** Evaluer l'efficacité de l'imatinib dans la prise en charge du syndrome hyperéosinophilique clonal. **Patients et méthodes:** Nous rapportons quatre observations de patients atteints de syndrome hyperéosinophilique clonal suivis dans l'unité d'hématologie clinique du CHU campus entre 1999 et 2018. **Résultats:** Tous les patients étaient de sexe masculin avec un âge moyen de 36,5 ans (extrêmes : 15 - 57 ans). Ils avaient tous des antécédents pauvres notamment il n'y avait pas d'atopie familiale. Cliniquement, le premier patient avait une toux chronique et une insomnie, le deuxième un syndrome d'épanchement liquidien intrapleurale gauche, le troisième une hépatosplénomégalie et le quatrième une lombalgie mécanique. L'hémogramme montrait une hyperéosinophilie moyenne à 21472/mm<sup>3</sup> (extrêmes 4680 - 42180 mm<sup>3</sup>). L'hypothèse d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) avait été posée chez tous les patients devant une forte hyperleucocytose supérieure à 50000/mm<sup>3</sup> mais avec une hyperplasie des

éosinophiles au myélogramme. Cependant il n'y avait pas de gène de fusion bcr-abl mais le gène FIP1L1-PDGFRA a été détecté chez tous les patients. L'imatinib a été efficace chez tous les patients. Les deux premiers ont suivi régulièrement leur traitement depuis le début, le troisième a interrompu à deux reprises le traitement mais il n'a pas été noté de résistance secondaire. Ces trois premiers patients sont actuellement en rémission hématologique et cytogénétique. Le quatrième patient a été perdu de vue après le début du traitement. **Conclusion:** Cette étude montre que le SHE clonal, bien que rare est une réalité au Togo et l'imatinib mésylate est efficace.

---

**Mots clés:** Hyperéosinophilie, FIP1L1-PDGFRA, imatinib, Togo

---

## **Clonal Hypereosinophilic Syndrome: About four Cases Reported in Togo**

***Padaro E.,***

Service d'hématologie, CHU Campus de Lomé,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

***Magnang H.,***

Centre National de Recherche et de Soins aux Drépanocytaires,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

***Layibo Y.,***

***Agbétiafa K.,***

Service d'hématologie, CHU Campus de Lomé,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

***Mawussi K.,***

Service d'hématologie, CHU Kara,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Kara, Togo

***Kuéviakoé IMD.,***

***Vovor A.,***

Service d'hématologie, CHU Sylvanus Olympio,  
Faculté des Sciences de la Santé, Université de Lomé, Togo

---

### **Abstract**

**Objective:** To evaluate the efficacy of imatinib in the management of clonal hypereosinophilic syndrome. **Patients and method:** We report four cases of patients with clonal hypereosinophilic syndrome in the clinical

hematology unit of the campus teaching hospital between 1999 and 2018. **Results:** All patients were male with a mean age of 36.5 years (range: 15 - 57 years). They had all poor history in particular there was no family atopy. Clinically, the first had a chronic cough and insomnia, the second a left intrapleural fluid effusion syndrome, the third a hépatosplénomégalie and the fourth a mechanical low back pain. The hemogram showed a mean eosinophilia at 21472/mm<sup>3</sup> (range 4680 - 42180 mm<sup>3</sup>). The hypothesis of chronic myeloid leukemia (CML) was posed in all patients with a high leukocytosis greater than 50000/mm<sup>3</sup> but with hyperplasia of eosinophils in the myelogram. However, there was no bcr-abl fusion gene but the FIP1L1-PDGFR $\alpha$  gene was detected in all patients. Imatinib was effective in all patients. The first two had followed regularly their treatment, the third interrupted the treatment twice but there was no secondary resistance. These first three patients are currently in hematological and cytogenetic remission. The fourth patient was lost to follow-up after the start of treatment **Conclusion:** This study shows that the clonal SHE, although rare, is a reality in Togo and the mesylate imatinib is effective.

---

**Keywords:** Hypereosinophilia, FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , imatinib, Togo

## Introduction

L'hyperéosinophilie (HE) est définie comme une augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles supérieur ou égale à 0,5G/L dans le sang circulant (Javed S et al, 2009). De nombreuses étiologies en sont l'origine dont la plupart peuvent être identifiées par l'histoire du patient. Dans la majorité des cas, l'HE est secondaire à une infection (souvent parasitaire), à une allergie induite par un allergène environnemental, ou encore à un médicament. Dans quelques rare cas, l'HE peut être provoquée par une maladie systémique telle qu'une vascularite. Dans certaines situations, aucune étiologie n'est trouvée à cette HE même après une enquête exhaustive. Ce type d'hyperéosinophilie sans étiologie connue a été appelé syndrome hyperéosinophilique (SHE) essentielle ou le syndrome de Chusid depuis 1975 (Chusid et al, 1975). Les critères de l'OMS 2008 (Gotlib J et al, 2015) de la classification des syndromes myéloprolifératifs chroniques pour le syndrome hyperéosinophilique (SHE) sont les suivantes: éosinophilies supérieurs à  $1,5 \cdot 10^9/L$  au-delà de 6 mois avec des lésions viscérales, souvent une fibrose endomyocardique, des lésions cutanées (angioedème, urticaire), une maladie thromboembolique, des lésions pulmonaires et des troubles du système nerveux central. Il est associé à une augmentation des immunoglobulines polyclonales surtout les IgE, une splénomégalie dans 40%, une anémie dans 50% et une neutrophilie, les plaquettes peuvent être normales, diminuées ou augmentées. La moelle osseuse est hypercellulaire avec 25-75%

d'éosinophiles et déviation de la courbe de Lavier à gauche (WHO, 2008). En raison de son mauvais pronostic (Berlid D et al, 1984), le défi consiste en un diagnostic précoce. Même si les critères de Bain (Bain BJ, 2004) sont encore utilisés pour caractériser le SHE, les progrès récents dans la biologie moléculaire ont apporté une nouvelle lumière dans la physiopathologie et le traitement de ce syndrome. La découverte du gène FIP1L1-PDGFR $\alpha$  a constitué une étape importante vers la compréhension de la maladie (Bain BJ, 2004). Très récemment en 2016, une mise à jour de la classification OMS distingue plusieurs sous-types de SHE: le sous-type myéloprolifératif qui répond bien à l'imatinib mésylate, le sous-type lymphoprolifératif et d'autres syndromes cliniquement différents avec des orientations thérapeutiques distinctes (Gotlib J et al, 2017). L'utilisation de l'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase pour traiter avec succès les syndromes hyperéosinophiliques FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positif a été rapportée par plusieurs auteurs (Qu SQ et al, 2016; Arefi M et al, 2012; Nanagas VC et al, 2018 ; Klion AD et al, 2004). Messie K et al ont rapporté en 2011 les deux premiers cas de ce sous-type en Afrique sub-saharienne (Messie K, 2011). C'est pour enrichir la littérature sur cette pathologie rare mais aussi sous-diagnostiquée en Afrique subsaharienne que nous rapportons quatre cas de SHE confirmés avec le gène de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$  aussi connu sous le nom de syndrome hyperéosinophilique clonal diagnostiqués dans l'unité d'hématologie clinique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Campus au Togo. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les caractéristiques cliniques de ces quatre cas pour relever les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans notre contexte.

## **Observations**

### **Cas 1**

Mr A. Y. un togolais âgé de 57 ans a été référé dans l'unité d'hématologie en Juin 1999 pour une hyperéosinophilie avec toux sèche. Il était porteur d'un trait AC, a eu une hépatite A en 1963 et opéré à deux reprises pour hernie discale. Il n'était ni hypertendu ni diabétique et il n'existe aucune atopie familiale. En décembre 1998, il a eu une toux sèche, réfractaire aux antitussifs et en mai 1999 une hyperéosinophilie significative à 4680/mm<sup>3</sup> a été retrouvée associée à une hyperplaquettose à 614000/mm<sup>3</sup> et un taux d'hémoglobine normale à 14,7g/dl. La radiographie des poumons et la créatininémie étaient normales. Il a été traité avec un antihistaminique et des expectorants sans succès. Il avait un bon état général et n'avait pas signe de détresse respiratoire. L'examen clinique était normal. Le myélogramme montrait une hyperplasie granuleuse (82%) avec une hyperéosinophilie centrale à 37%. A sa demande, il a été référé en France en novembre 1999 pour des bilans complémentaires. La recherche de parasites faite à Lomé puis à l'hôpital Henri Mondor à Créteil (France) par une série de sérologies ont été

négatives pour la trichinose, la toxocarose, la distomatose, l'anguillulose et la filariose. Les marqueurs tumoraux: antigène carcino-embryonnaire, CA-19,9, PSA et alpha fœtoprotéine étaient normales respectivement à 0,9ng/ml, 12UI/l, 1,7ng/ml et 0,3UI/ml. L'ECG, l'échocardiographie, la fonction pulmonaire et les scanners du thorax et de l'abdomen étaient normaux. Le diagnostic d'un syndrome myéloprolifératif de type hyperéosinophilie a été retenu et le patient a été mis sous hydroxyurée un comprimé de 500mg par jour associé à l'allopurinol 300mg par jour. Le 8 mai 2000, le patient a été revu à Lomé. Il n'y a eu aucun changement du nombre des polynucléaires éosinophiles. Il a été convenu d'augmenter la dose de l'hydroxyurée à 2 comprimés de 500mg par jour. Ceci a été également sans effet sur les polynucléaires éosinophiles, mais a permis une normalisation transitoire de la numération plaquettaire. Cliniquement, le patient a déclaré une persistance et une aggravation de la toux qui gênait son sommeil. Le 11 juillet 2000, la dose de l'hydroxyurée a été portée à 2 comprimés et 3 comprimés par jour en alternance. En décembre 2000, le patient a présenté une candidose buccale et a été traitée avec des bains de bouche associés à un mélange de chlorhexidine, l'amphotéricine B et une solution de bicarbonate de sodium. Il se plaignait également d'un prurit, et en janvier 2001, il a eu une dermatose à *Trichophyton rubrum* qui a été traitée avec de la terbinafine, de l'hexomédine, et de la colchicine. Après avis dermatologique, l'hydroxyurée a été arrêtée. Les hémogrammes de février et avril 2001 ont montré respectivement des polynucléaires éosinophiles à 7220 et 7880 / mm<sup>3</sup>. L'état général du patient ne s'est pas amélioré et il a été retrouvé sur les hémogrammes ultérieurs une anémie et une augmentation progressive des polynucléaires éosinophiles. En février 2002, le patient a eu une masse au coude de la taille d'une balle de golf, ferme, associée à une adénopathie inguinale droite dont la biopsie a conclu à une adénite non spécifique. Le phénotypage lymphocytaire était normal, la biopsie de la moelle osseuse a révélé une importante hyperplasie fibroblastique et une augmentation diffuse du réseau réticulaire. Un traitement par l'interféron alpha à 3 UI trois fois par semaine a été débuté le 02 Août 2002. L'hémogramme et la fonction hépatique ont été réalisés toutes les semaines. Après 2 semaines de traitement, le patient a remarqué une amélioration de la toux mais se plaignait d'une fatigue. Ce traitement a été poursuivi jusqu'en Octobre, malgré des épisodes de troubles du sommeil.

Nous avons finalement mis notre patient sous imatinib. Après un mois d'imatinib à 100 mg deux fois par jour, les polynucléaires éosinophilies étaient passés de 3956/mm<sup>3</sup> à 78 / mm<sup>3</sup>. Il a été noté une amélioration de la toux et du prurit et le patient a été mis sous couverture antibiotique en raison d'une leucopénie et l'imatinib interrompu. Après cinq mois, le patient a signalé une amélioration constante de ses symptômes et une meilleure qualité

du sommeil. Nous avons par la suite procédé à la recherche du gène FIP1L1-PDGRA par envoi de l'échantillon du patient à l'hôpital Henri Mondor à Créteil (France). L'étude moléculaire a retrouvé le gène FIP1L1-PDGRA. Six recherches ultérieures du gène de fusion ont été négatives, montrant une rémission cytogénétique complète. La dernière recherche du gène de fusion de septembre 2017 a été également négative. Actuellement, l'imatinib est réduit à 1 comprimé par jour. Le diagnostic de syndrome d'hyperéosinophilie de sous-type myéloprolifératif FIP1L1-PDGRA positif a été posé pour ce premier cas.

## Cas 2

Mr. M. K. ,32 ans a été vu en Juin 2002 pour un nombre de polynucléaires éosinophiles à  $18.348/\text{mm}^3$  découvert lors du bilan de santé annuel. Ses antécédents médicaux étaient pauvres notamment il n'y avait pas de notion d'atopie familiale. Il a été tabagique avec un demi-paquet de cigarette par jour pendant 10 ans mais a arrêté de fumer en 2001. L'examen clinique a montré une diminution du murmure vésiculaire dans le champ pulmonaire gauche. La recherche des parasites dans les selles comme dans les urines était négative. Un hémogramme fait une semaine avant la consultation avait montré une hyperleucocytose à  $205400/\text{mm}^3$ , un taux d'hémoglobine normale à  $13,1\text{g/dl}$  et le nombre des plaquettes normal à  $296000/\text{mm}^3$ . Un myélogramme a montré une hyperplasie myéloïde avec une hyperéosinophilie centrale (19%). Tous ces signes étaient compatibles avec une leucémie myéloïde chronique (LMC) à la phase chronique. Le patient a alors commencé un traitement par de l'hydroxyurée à six comprimés de 500 mg par jour associé à allopurinol 300 mg par jour. Trois semaines après le début de ce traitement, il a présenté des œdèmes des membres inférieurs, une démarche instable, une hypoacousie droite avec hypoesthésie du côté droit de son visage. Les explorations neurologiques et oto-rhino-laryngologiques n'ont trouvé aucune anomalie. Le traitement initial de 3 mois n'a pas réussi à apporter une rémission hématologique durable et une seconde ponction de la moelle osseuse faite le 1<sup>er</sup> mars 2003 a montré encore un aspect de moelle compatible une LMC. Nous avons alors remplacé l'hydroxyurée par la cytosine arabinoside à la dose de 50mg en injection intramusculaire. A partir du 15 janvier 2003, le patient avait commencé à développer des complications imputables au syndrome hyperéosinophilique :

(i) Une ascite avec hépatomégalie à l'examen clinique également objectivé par une échographie abdominale qui montrait un foie homogène, de flèche hépatique à 21cm, avec une dilatation du troc porte associée à des œdèmes des membres inférieurs et une diminution du taux de prothrombine (TP) à 38% (Normal entre 70% -100%). Le protidogramme et la FOGD étaient sans anomalie. Ces symptômes ont fait suspecter une cirrhose du foie;

par conséquent, la cytosine arabinoside a été arrêtée en raison de sa potentielle toxicité hépatique et encéphalopathique. Compte tenu de l'augmentation rapide des leucocytes, l'hydroxyurée a été reprise mais à faible dose. Mi Février 2003, un traitement avec de la vitamine K a été donné pour corriger l'hypovitaminose K avec au contrôle un TP à 70%.

(ii) Une anémie récurrente qui a motivé plusieurs transfusions de culots globulaires iso-groupe et iso Rhésus.

(iii) Un essoufflement permanent avec dyspnée et des œdèmes généralisés en Mars 2003. Un bilan cardiologique avait noté une cardiomyopathie avec une altération significative du ventricule gauche. Les précédentes perturbations hépatiques seraient probablement liées à un foie cardiaque. Un traitement à base de diurétiques et de vasodilatateurs (furosémide, spironolactone / altizide et le dinitrate d'isosorbide) a été associé et adapté à l'hydroxyurée. En outre on avait noté une persistance du manque de la stabilité à la marche et une hypoacousie droite. D'autres explorations telles que les sérologies VIH et de l'hépatite B étaient négatives, de même que le scanner cérébral et la créatininémie ont été normaux. Le patient a eu en début Avril 2003 une occlusion intestinale et a été hospitalisé pendant 4mois pour un traitement chirurgical. Peu avant la chirurgie des explorations plus approfondies réalisés à l'hôpital Henri Mondor à Créteil (France) ont montré qu'il n'y avait pas de chromosome Philadelphie et le diagnostic d'un SHE avec gène de fusion FIP1L1-PDGFR A a été posé. Le patient a alors été mis sous imatinib le 11 juin 2003 à la dose 2 comprimés de 100mg par jour. Avant le début du traitement, l'hémogramme a montré des polynucléaires éosinophiles à 7891/mm<sup>3</sup>. Au bout de 3 semaines de traitement, une rémission a été obtenue avec le nombre de polynucléaires éosinophiles passé à 280/mm<sup>3</sup>. L'imatinib a ensuite été réduite à 100 mg par jour pour les 16mois suivants puis à 100mg par jour 6 jours sur 7 pour depuis le 10 novembre 2004. Ces doses ont été suffisantes pour maintenir une bonne et stable réponse cytologique. En Janvier 2018, le patient avait un bon état général. La numération globulaire a montré des polynucléaires éosinophiles est à 128/mm<sup>3</sup>. L'échographie abdominale a montré que l'hépatomégalie et la distension des veines sus-hépatiques étaient stables (flèche hépatique à 17,5cm). L'Echographie doppler cardiaque a noté une amélioration hémodynamique malgré la persistance de la cardiomyopathie. La radiographie pulmonaire était normale. Après trois recherches positives du gène FIP1L1-PDGFR A réalisées à l'hôpital Henri Mondor à Créteil en 2 ans, la recherche du gène de fusion FIP1L1-PDGFR A est devenue négative sur les 3 autres prélèvements annuels suivants. Le dernier contrôle effectué en mars 2018 pour le gène FIP1L1-PDGFR A était négatif. Un éventuel gène de résistance n'a pas non plus été trouvé. Le diagnostic de syndrome

myéloprolifératif type SHE avec gène de fusion FIP1L1-PDGFRA était retenu chez ce patient.

### Cas 3

Mr B.K, 42 ans, conducteur de voiture, a été référé le 04 février 2011 pour hyperleucocytose à  $82000/\text{mm}^3$ . Ses antécédents médicaux étaient pauvres notamment il n'y avait pas de notion d'atopie familiale. C'est un ancien alcoolo-tabagique qui a arrêté l'alcool et le tabac 6 mois plus tôt. L'histoire révèle qu'à partir de janvier 2010, le patient a constaté l'apparition progressive d'une masse indolore de l'hypochondre gauche dans un contexte d'altération de l'état général. Il a alors consulté au CHU de Kara (ville située à 420 km au nord de Lomé, la capitale) le 20 Janvier 2011 où une échographie abdominale a révélé une importante hépatosplénomégalie homogène (foie à 20,6 cm de hauteur et rate à 23 cm de hauteur) sans ascite ni adénopathies profondes. Une numération globulaire a montré une hyperleucocytose  $82000/\text{mm}^3$  et le patient a alors été référé. A l'entrée, l'examen clinique avait retrouvé une hépatomégalie, une splénomégalie type III de Hackett et une grosse jambe droite indolore, sans signe de Homans, prenant le godet dont l'évolution était intermittente selon le patient. Un hémogramme a noté une hyperleucocytose à  $114000/\text{mm}^3$  avec augmentation des polynucléaires éosinophiles à  $42180/\text{mm}^3$  (37%) et une myélémie polymorphe et importante, un taux d'hémoglobine à 14,1g/dl et des plaquettes à  $167000/\text{mm}^3$ . Un myélogramme a montré une hyperplasie de la lignée granuleuse (94%) avec augmentation du pourcentage des polynucléaires éosinophiles à 59%. Les examens biochimiques notamment les transaminases hépatiques, la créatininémie, la LDH, l'uricémie et les PAL étaient normaux. Les sérologies de l'hépatite B et C, du VIH étaient négatives. Un doppler des membres inférieurs réalisé une semaine plus tard a retrouvé une insuffisance veineuse sans signe de thrombose veineuse ni artérielle. L'hypothèse d'un syndrome myéloprolifératif type LMC à la phase myélocytaire chronique a été posée sans écarter le SHE. La recherche du transcrit bcr-abl et du FIP1L1-PDGFRA a donc été programmée. Les examens de biologie moléculaire dans notre contexte se font tous les 3 à 6 mois avec envois des échantillons à l'hôpital Henri Mondor à Créteil (France). Le patient a alors été pris en charge comme une LMC et mis d'emblée sous imatinib (Glivec\*) à la dose de 400mg par jour. Un mois après la mise sous imatinib 400mg/j, Il a été noté une diminution considérable des leucocytes à  $7600/\text{mm}^3$  pour atteindre au bout de deux mois  $4100/\text{mm}^3$  avec une neutropénie à  $943/\text{mm}^3$  et des polynucléaires éosinophiles à  $246/\text{mm}^3$ . Sur le plan clinique, l'hépatosplénomégalie a régressé avec disparition du syndrome tumoral après 2 mois. Ceci a motivé un arrêt temporaire de l'imatinib et une surveillance bimensuelle a été préconisée. La recherche du bcr-abl faite en mai 2011 était négative.



L'hypothèse de la LMC a alors été écartée et celle d'une SHE posée. Le patient a été dès lors perdu de vue sois disant suivre un traitement traditionnel. Il a décidé de revenir en consultation le 14 septembre 2011 pour des douleurs abdominales légères et une augmentation progressive de la taille de la rate avec une accentuation des œdèmes de la jambe droite depuis environ un mois. Les leucocytes ont augmenté à  $44000/\text{mm}^3$  par rapport au dernier contrôle avec des polynucléaires éosinophiles à  $16280/\text{mm}^3$ . L'imatinib a été reconduit mais à la dose de  $100\text{mg}/\text{j}$  associé à des veinotoniques. L'évolution a été favorable et le patient avait décidé alors d'arrêter son traitement sans avis médical car se disait guéri définitivement cette fois ci. Il est revenu le 24 septembre 2014 dans le même tableau clinique avec  $74800$  leucocytes/ $\text{mm}^3$  dont  $35156$  polynucléaires éosinophiles. C'est au cours de cette nouvelle consultation que la recherche du gène de fusion FIP1L1-PDGFR A a été positive. Le diagnostic d'un SHE clonal a alors été confirmé. Le traitement par imatinib de nouveau a été mis en route mais à la dose de  $100\text{mg}/\text{j}$ . Après 2 mois de traitement, le syndrome tumoral a complètement régressé avec une normalisation du nombre de polynucléaires éosinophiles. La dernière recherche du gène de fusion FIP1L1-PDGFR A faite en mars 2018 a été négative. A ce jour, l'imatinib est maintenu à 1 comprimé par jour. Le diagnostic de syndrome d'hyperéosinophilie de sous-type myéloprolifératif FIP1L1-PDGFR A positif a été posé.

#### Cas 4

Mr A.E. 15 ans, a été référé du service de rhumatologie le 27 Juin 2012 pour hyperéosinophilie. Le début des symptômes remontait à 6 mois marqué par une lombalgie de survenue brutale, au réveil. Il s'agissait d'une lombalgie d'horaire mécanique, apparaissant lors de la marche prolongée ou lors de la flexion du tronc. Il y a eu un soulagement temporaire de la lombalgie suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. En mai 2012, l'exacerbation de la lombalgie, toujours d'horaire mécanique, associée à une altération progressive de l'état général du patient l'ont obligé à consulter en rhumatologie. Il n'avait pas d'antécédents particulier notamment d'atopie familiale connue. Dans le bilan réalisé, un hémogramme a montré une hyperleucocytose à  $50400/\text{mm}^3$  avec hyperéosinophilie à  $20680/\text{mm}^3$  pour laquelle il fut référé en hématologie. Sur le plan clinique, le patient avait une fonte musculaire importante. La marche était possible mais très pénible et douloureuse. La palpation des apophyses épineuses de tout le rachis était douloureuse sans signe de sonnette. Il avait une splénomégalie type II de Hackett, une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 16 cm et de multiples adénopathies bilatérales dans les aires cervicales et axillaires. Une ponction médullaire a montré une hyperplasie de la lignée granuleuse avec une prolifération des éosinophiles à 48%. L'hémogramme a montré une myélémie

faible, une anémie à 7,2g/dl normocytaire normochrome et des plaquettes normales à 328000/mm<sup>3</sup>. Les sérologies VIH, de l'hépatite B et C étaient négatives. La recherche des parasites dans les selles et les urines a été négative. Les IgE totales étaient élevées à 793 UI/L (normal < 150 UI/L). L'hypothèse d'un syndrome myéloprolifératif type LMC à la phase myélocytaire chronique avait été posée sans écarter le SHE. Le patient a été mis sous imatinib 200mg par jour. Trois semaines plus tard, la splénomégalie avait régressée devenant type I. Il a été noté une baisse très significative des polynucléaires éosinophiles à 11410/ mm<sup>3</sup>. Il y a eu par contre une aggravation de l'anémie avec un taux d'hémoglobine à 6,1 g/dl. Un prélèvement pour la recherche du transcrite bcr-abl était négative. Il a été perdu de vue dans un premier temps et la recherche du gène FIP1L1-PDGFR, positive, n'a été réalisée qu'en juillet 2014. Malheureusement le patient a encore été perdu de vue depuis lors. Sa maman finalement jointe par téléphone a catégoriquement refusé de soumettre son fils au traitement médical préférant le traitement à l'indigénat.

## **Discussion**

### **Définitions et concepts de nomenclatures**

Notre premier patient est d'abord vu en 1999. L'hyperéosinophilie essentielle est définie exclusivement par les critères de Chusid (1975) formulés depuis 1975. Sur la base de ces critères un diagnostic de SHE est évoqué chez lui. Il en est de même pour le quatrième patient. Dans la pratique actuelle, en raison des récents progrès, la définition du SHE est devenue discutable. Depuis la découverte du gène de fusion FIP1L1-PDGFR (Cools J et al, 2003) en 2003, est-il encore acceptable de qualifier cette pathologie de «essentiel» alors que ce gène est fortement impliqué dans la physiopathologie de ce type d'hyperéosinophilie? Plusieurs auteurs ont répondu par une négation à cette question et recommandent de réserver l'utilisation du terme idiopathique et essentiel aux cas pour lesquels aucune anomalie moléculaire (Bigoni R et al, 2000) ou autre étiologie n'a pas été identifiée (Fletcher S et al, 2007). Tous les patients de notre série avaient le gène de fusion FIP1L1-PDGFR et, par conséquent, le diagnostic est un syndrome hyperéosinophilie clonale avec un réarrangement moléculaire de type FIP1L1-PDGFR.

La plus récente classification de l'Organisation Mondiale de la Santé des syndromes hyperéosinophiliques a été faite 2008 (Gotlib J, 2015) puis actualisée en 2016 (Gotlib J, 2017). Ceci illustre le retard entre les progrès scientifiques et leur utilisation dans la classification des maladies. Par ailleurs les critères diagnostiques (Gotlib J et al, 2017) suggèrent que les patients aient une atteinte organique. Dans notre étude, en dehors de patient 2 aucun autre patient n'a eu d'atteinte organique et nous n'avons trouvé ni une cause

pulmonaire objective à la toux chronique du patient 1, ni à l'atteinte rhumatismale du patient 4 et le patient 3 n'avait qu'une insuffisance veineuse sans aucune atteinte organique. Ces trois cas sont proches des études qui trouvent le gène de fusion FIP1L1-PDGFR4 chez les patients qui n'ont pas de manifestations systémiques. Des études récentes retrouvent également des manifestations viscérales (Nanagas VC et al, 2018).

### **Considérations épidémiologiques**

Au Togo, notre cohorte est la deuxième décrite. Dans la littérature, les patients ayant un gène de fusion FIP1L1-PDGFR4 sont plus rares, le gène de fusion n'étant trouvé que dans seulement 17% à 56% des cas. Tous nos patients avaient un SHE clonal confirmé et ont été les seuls cas diagnostiqués en 20ans (1998-2017) dans le service. Les descriptions de cette maladie dans la littérature médicale africaine sont rares (Talarmin et al, 1994). L'une des raisons est le manque de moyens d'exploration adaptés tels que la biologie moléculaire. Notre étude confirme l'idée selon laquelle le SHE clonal n'a aucune prédilection pour une race. Un plus grand nombre des cas est nécessaire avant d'envisager d'établir une répartition selon la race. Nos résultats sont également en concordance avec ceux de la littérature en ce qui concerne la sex-ratio. En effet le SHE clonal a une prédominance masculine (Ionescu MA et al, 2008) De tous les cas décrits, il existe une prédominance masculine avec un rapport masculin/féminin de 22/1. Cela pourrait être le fait d'une différence génétique ou d'une influence hormonale sur le point de rupture sur le chromosome 4 et l'expression du produit de fusion. Cette répartition selon le sexe, a été également rapportée pour le FIP1L1-PDGFR4 (Steer EJ et al, 2002). Pour les quelques rares cas de FIP1L1-PDGFR4 rapportés chez la femme, il existe une atteinte viscérale minime voire parfois absente (Cools J et al, 2003). Cette absence d'atteinte organique jouerait un rôle dans la faible fréquence de cette pathologie chez les femmes car elles sont souvent pauci ou asymptomatiques et donc sous diagnostiquées. La pathologie est rapportée dans une tranche d'âge de 16-72 ans. Nos quatre patients sont âgés respectivement de 57, 32, 42 et 15ans. Subhash HS et col (2002) avaient aussi rapporté un cas chez un enfant de 14 ans qui avait une atteinte cardiaque prédominante.

### **L'approche diagnostique**

Pour le premier patient, le SHE a été évoqué après un bilan complémentaire exhaustif dont la recherche du chromosome Philadelphie (Sherrod Tet al, 1984), bilan complémentaire qui n'a retrouvé aucune étiologie à cette hyperéosinophilie. Cools J (2003) rapportent qu'une tyrosine kinase qui résulte de la fusion des gènes PDGFR4 et FIP1L1 est la cible de l'imatinib chez les patients atteints de SHE. La description de ce gène FIP1L1-PDGFR4

a motivé la recherche effectuée chez le patient 1 et a permis de confirmer le diagnostic.

Pour les trois autres patients, nous avons évoqué la LMC puis l'éliminer après la recherche négative du chromosome Philadelphie. Ceci nous a permis de retenir le diagnostic d'un SHE clonal. Le patient 2 avait des manifestations neurologiques et une instabilité à la marche. Une consultation neurologique n'a trouvé aucune pathologie; par conséquent, nous considérons que ce symptôme serait lié à l'hyperéosinophilie; ces manifestations neurologiques ont été rapportées dans 23% des cas chez d'autres auteurs (Moore PM et al, 1985 ; Durack DT et al, 1979). Il avait également une cardiopathie à éosinophiles qui a été décrite dans 29% des cas (Bletry O et al, 1984).

Les manifestations neurologiques et rhumatismales ont été le mode inaugural de la maladie chez le patient 4. Les consultations neurologique et rhumatologique n'avaient trouvé aucune pathologie pouvant expliquer cette symptomatologie. Par conséquent, en dehors de l'hyperéosinophilie périphérique et centrale, de l'augmentation des IgE totales et de l'anémie, ces manifestations pourraient être liées à l'hyperéosinophilie.

Les quatre patients avaient un nombre élevé de polynucléaires éosinophiles (plus de 7000/mm<sup>3</sup>) au cours de la maladie et le gène FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub> a été présent chez les 4. Une étude (Véronique DH et al, 2006) d'une cohorte de 35 cas d'hyperéosinophilie suggérerait que les patients ayant au moins de 3000 polynucléaires éosinophiles / mm<sup>3</sup> seraient plus susceptibles d'avoir le gène FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub>. Cette même étude a relevé que tous les patients ayant le FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub> avaient une augmentation de la tryptase sérique, et que 85% des patients atteints de SHE avec une tryptase sérique élevée avaient le gène de fusion FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub>. Un taux élevé de tryptase sérique semble être un bon marqueur sensible et spécifique pour la présence de la réorganisation FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub> et, par conséquent, pour le SHE clonal. Nous n'avons pas dosé la tryptase sérique chez nos patients. Il a également été rapporté qu'un taux élevé de vitamine B12 sérique, de la LDH et de la phosphatase alcaline leucocytaire (PAL) sont de bons critères pour les syndromes myéloprolifératifs type SHE (J. Gotlib ; 2015). Ceci n'a pas été prouvé chez nos patients quoique le patient 1 ait eu un taux de LDH normale alors que la maladie était évolutive.

## **Traitement**

Des quatre patients, les deux premiers, comme dans 66% des cas dans la littérature (Fletcher S et col ; 2007), sont traités avec d'autres médicaments avant l'imatinib à la dose 200 mg. Les deux derniers patients ont été mis d'emblée sous imatinib mais avec la dose recommandée dans la LMC soit 400mg/j pour le patient 3 et 200mg pour le patient 4. L'efficacité de l'imatinib

est rapportée par des auteurs (Qu SQ et al, 2016; Arefi M et al, 2012; Nanagas VC et al, 2018 ; Klion AD et al, 2004). Ceci nous a conduit à débiter cette molécule chez le patient 1. Pour les deux premiers patients, avec une dose de 200 mg par jour, ils ont bien répondu avec une diminution significative du nombre de leurs polynucléaires éosinophiles qui est passé respectivement de 7891 à 280/mm<sup>3</sup> en 22 jours pour le patient 2 et de 3956 à 78 / mm<sup>3</sup> en 37 jours pour le patient 1. La baisse des polynucléaires éosinophiles est plus significative aux doses plus élevées chez le patient 3 et 4 dont les chiffres sont passés respectivement de 42180/mm<sup>3</sup> à 246/mm<sup>3</sup> et de 20680/mm<sup>3</sup> à 376/mm<sup>3</sup> au bout de un mois. Ceci prouve que les doses recommandées dans cette pathologie sont moindres que celles préconisées au cours de la LMC. Une dose de 100mg par jour est maintenant recommandée pour le traitement des hyperéosinophilies avec le gène FIP1L1-PDGFR4 (Véronique DH, 2006). Les auteurs proposent un essai avec ce médicament, même lorsque le gène de fusion est absent sur la base des rapports de Walz et al (2007) et Salem et al (2003) chez qui des patients atteints de SHE sans le gène de fusion FIP1L1-PDGFR4 avaient ainsi bien répondu à l'imatinib. Ceci permet d'évoquer la probabilité d'existence d'autres anomalies cytogénétiques non encore identifiées.

Chez nos patients, le traitement par l'imatinib a donné aussi une amélioration significative de l'état clinique. Le patient 2 a eu une amélioration remarquable de sa fonction cardiaque; sa cardiomyopathie bien avancée avant le diagnostic de l'hyperéosinophilie clonale aurait eu besoin d'un traitement plus lourd éventuellement une chirurgie cardiaque avant l'introduction de l'imatinib. Chez le patient 1 la toux chronique et le prurit avaient complètement régressé. Mais malgré cette bonne évolution, la persistance du gène de la fusion FIP1L1-PDGFR4, l'augmentation de la LDH, de l'acide urique chez le patient 2 pourraient être le signe d'une persistance de la prolifération cellulaire. Ce patient avait bénéficié d'une surveillance rapprochée en raison de la hantise d'une éventuelle transformation en leucémie aigüe à éosinophiles. Le patient 3 a obtenu très rapidement une nette amélioration de son état général avec régression complète du syndrome tumoral. On a aussi noté une régression significative de la symptomatologie douloureuse chez le patient au bout d'un mois de traitement. La principale difficulté pour le traitement dans notre contexte de pratique est le coût et la disponibilité des médicaments. Depuis que l'imatinib est donné gracieusement aux patients grâce au programme (Glivec International Patients Assistance Programm) GIPAP (Gracia-Gonzales et al, 2015), cette difficulté est largement surmontée.

### **Adhésion et observance des patients au suivi médical au long cours**

Bien que l'imatinib ait été donné d'emblée et gracieusement aux patients 3 et 4 qui n'ont pas eu ni à payer ni à prendre de l'hydroxyurée au départ, c'est paradoxalement avec ces deux patients que se sont posés de réels problèmes d'adhésion et d'observance du traitement. Le patient 3 a interrompu à deux reprises son traitement d'abord à cause des croyances mystiques encore fréquentes dans la population africaine et ensuite liées au tableau polymorphe conduisant parfois à des errances diagnostiques. L'arrêt du traitement chez lui entraîne à chaque fois une reprise des symptômes et l'installation de l'hyperéosinophilie. Nous avons redouté à chaque fois une résistance secondaire mais il répondait toujours bien à chaque réintroduction de l'imatinib. Quant au patient 4, toutes les tentatives de le faire adhérer au traitement se sont heurtées au refus catégorique de sa mère.

### **Conclusion**

Ces quatre cas de syndrome hyperéosinophilique clonal soulignent les difficultés diagnostiques des nombreux cas d'hyperéosinophilie en Afrique sub-saharienne et particulièrement au Togo. Le syndrome hyperéosinophilique clonal, déjà une pathologie rare, est certainement sous diagnostiqué au Togo. Cette étude nous a aussi permis de réaliser les progrès diagnostiques et de prise en charge de cette maladie. Tous les patients avaient bénéficié de l'identification du gène de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$  qui joue un rôle majeur dans la physiopathologie du syndrome hyperéosinophilique clonal. L'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase qui a été utilisé depuis 2001 pour cette pathologie a prouvé son efficacité chez tous nos patients.

### **References:**

1. Javed S, Weller PF (2009). Advances in diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol*; 16: 3-8.
2. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM (1975). The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*; 54: 1-27.
3. *Gotlib J (2015). World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol*; 90: 1077-1089.
4. Myeloproliferative disorders: WHO classification of chronic myeloproliferative diseases. *Oxford Handbook of Clinical Hematology 2008*; 2nd edition, pp 238.
5. Berild D, Hasselbalch H, Heyn J (1984). The hypereosinophilic syndrome. *Ugeskrift for Laeger*; 146: 2473– 2477.

6. Bain BJ (2004). Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. *Am J Hematol*; 77: 82-85
7. Gotlib J (2017). World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*; 92: 1243-19.
8. Qu SQ, Qin TJ, Xu ZF, Zhang Y, Ai XF, Li B, and al (2016). Long-term outcomes of imatinib in patients with FIP1L1/ PDGFRA associated chronic eosinophilic leukemia: experience of a single center in China. *Oncotarget*; 7: 33229-36.
9. Arefi M, García JL, Briz MM, de Arriba F, Rodríguez JN, Martín-Núñez G, and al (2012). Response to imatinib mesylate in patients with hypereosinophilic syndrome. *Int J Hematol.*; 96: 320-6.
10. Nanagas VC, Kovalszki A (2018). Gastrointestinal Manifestations of Hypereosinophilic Syndromes and Mast Cell Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* doi: 10.1007/s12016-018-8695-y.
11. Klion AD, Robyn J, Akin C (2004). Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood*; 103: 473– 478.
12. Messie K, Vovor A, Kueviakoe IM, Sallah LK, Agbetiafa K, Segbena AY (2011). Clonal Hypereosinophilic Syndrome: Two Cases Report in Black Men from Sub-Saharan Africa and Literature Reviews. *ISRN Hematol*; 2011: 974609
13. Cools J, De Angelo DJ, Gotlib J (2003). A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J of Medicine*; 348: 1201–14.
14. Bigoni R, Cuneo A, Roberti MG (2000). Cytogenetic and molecular cytogenetic characterization of 6 new cases of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*; 85: 486- 491.
15. Fletcher S, Bain B (2007). Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Cur Opin in Hematol*; 14: 37– 42
16. Talarmin F, Hounto FY, M'Baye PS, Abraham P, Morel H, Charles D (1994). Difficultés diagnostiques du syndrome hyperéosinophilique essentiel chez le noir Africain. A propos d'une observation au Sénégal. *Méd Trop*; 54: 145–148.
17. Ionescu MA, Murata H, Janin A (2008). Oral mucosa lesions in hypereosinophilic syndrome-an update. *Oral Diseases*; 14: 115–122.

18. Steer EJ, Cross NCP (2002). Myeloproliferative disorder with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor beta. *Acta Haematologica*; 107: 113–122.
19. Subhash HS, Asishkumar M, Jonathan M (2002). Unusual cardiac manifestation of hypereosinophilic Syndrome. *Postgrad Med J*; 78:490–491
20. Sherrod T, Schumacher HR (1984). Philadelphia chromosome-negative CML with eosinophils? *Am J of Clin Pathol*; 82: 633-639
21. Moore PM, J. B. Harley JB, Fauci AS (1985). Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med*; 102: 109–114.
22. Durack DT, Sumi SM, Klebanoff SJ (1979). Neurotoxicity of human eosinophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 76: 1443-47.
23. Bletry O, Scheuble C, Cereze P (1984). Cardiac manifestations of the hypereosinophilic syndrome. The value of 2- dimensional echography (12 cases). *Arch Mal Cœur Vx*; 77: 633–641.
24. Véronique DH (2006). Recherche de réarrangement FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , Ph.D thesis, Université Paris Diderot, Paris 7 pp 249.
25. Walz C, Metzgeroth G, Haferlach C (2007). Characterization of three new imatinib-responsive fusion genes in chronic myeloproliferative disorders generated by disruption of the platelet-derived growth factor receptor beta gene. *Haematologica*; 92: 163–169.
26. Salem Z, Zalloua PA, Chehal A (2003). Effective treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate, *Hematol J*; 4: 410–412.
27. Garcia-Gonzalez P (2015). Benefits of global partnerships to facilitate access to medicines in developing countries: a multi-country analysis of patients and patient outcomes in GIPAP. *Global Health*; 1: 37- 42.